

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUB-AGUDAS EN LOS ANIMALES Y EL HOMBRE

I. INTRODUCCION.

II. ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (TSE) EN LOS ANIMALES.

- 1. Scrapie o Prurito lumbar
- 2. Encefalopatía transmisible del visón (TME)
- 3. Encefalopatías espongiformes de los cérvidos (CWD)
- 4. Encefalopatía espongiforme bovina (BSE)
- 5. Prevención y control de BSE

III. ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (TSE) EN EL HOMBRE.

- 1. Kurú
- 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD)
- 3. Síndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker (GSS)

IV. VIRUS LENTOS-ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES - PRIONES.

- Resumen
- Summary
- Bibliografía
- ANEXOS I - XXVI

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES SUBAGUDAS EN LOS ANIMALES Y EL HOMBRE

I. INTRODUCCION

El estudio de las enfermedades de los animales representó siempre una profunda contribución a la Salud Humana. (18) Cuando el hombre comenzó a domesticar los animales también empezó a experimentar la necesidad de cuidarlos adecuadamente. Muchos de los primitivos veterinarios fueron mártires ignorados y padecieron a causa de enfermedades que los animales transmitían a los seres humanos. Muchos intuyeron la existencia de interrelaciones entre la patología animal y humana y de allí surgieron importantes contribuciones de destacados veterinarios en beneficio de la Salud Pública.

Es así que se observaron y estudiaron un gran número de infecciones, neoplasias, disfunciones, malformaciones y procesos degenerativos humanos que ocurren naturalmente en formas similares o idénticas en los animales. Veterinarios y médicos, trabajando conjunta ó individualmente durante los siglos XIX y XX, especialmente en las áreas de microbiología e inmunología lograron importantes avances en la Medicina Comparada identificando diversas zoonosis y sus gérmenes patógenos, como así también desarrollaron modelos bioquímicos y biotecnológicos de avanzada en diagnóstico, mecanismos de enfermedad y terapéuticos que hoy cubren un gran espectro de la medicina moderna.

Este es el caso de las encefalopatías espongiformes subagudas de los animales y el hombre que incluyen a un grupo de enfermedades comunes cau-

sadas por un agente transmisible no convencional.

La selección de este tema para esta disertación se debe a que a pesar, que en el país no se han descripto estas enfermedades en los animales, su introducción produciría un tremendo impacto económico y social, por lo cual es necesario conocerlas y estar prevenidos para su inmediato control y erradicación en caso de una eventual aparición.

En este sentido se han iniciado acciones existiendo un documento de análisis de los factores de riesgos asociados a la Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) realizado en el año 1991, en el cual se concluye que la R. Argentina puede ser considerada libre de esta enfermedad y que las posibilidades de transmisión natural de la infección son remotas (29). Como continuación de este análisis INTA y SENASA están actualmente realizando un relevamiento en bovinos adultos a campo con sintomatología nerviosa y bovinos de matadero con la finalidad de demostrar mediante un estudio histopatológico y por inmunoblotting, de un suficiente número de casos, la no existencia de Encefalopatía Espongiforme bovina en el país. Este estudio que sería sometido posteriormente a la consideración internacional a través del foro de la Organización Internacional de Epizootias (OIE), es de gran trascendencia para el país tanto bajo el punto de vista de la Salud Animal y Humana, como así también de nuestro comercio exterior para la exportación de productos y subproductos de origen animal.

En Noviembre de 1986 una nueva enfermedad de los bovinos fué descubierta en Gran Bretaña por el Servicio Veterinario Estatal lo cual resultó uno

de los mayores desafíos para las autoridades sanitarias de control e instituciones de investigación del Reino Unido y de la Comunidad Económica Europea (4). La enfermedad fué denominada Encefalopatía Espongiforme Bovina o BSE, la cual como resultado de las investigaciones realizadas fué incluida en el grupo de enfermedades conocidas como encefalopatías subagudas espongiformes causadas por agentes transmisibles no convencionales denominados “priones”. Este grupo de enfermedades incluye además, scrapie en ovejas y cabras, encefalopatías transmisibles del visón (TEM), encefalopatías de los cérvidos (CWD) y recientemente se agregó la encefalopatía en el gato doméstico y en rumiantes exóticos de zoológico.

Actualmente se han constatado más de 75.000 casos de BSE en Gran Bretaña en su mayoría en bovinos lecheros de raza Holando. La enfermedad también ha sido registrada en Irlanda, dos casos han ocurrido en Omán y uno en Suiza; también han sido registrados casos en Francia y en las Islas Malvinas. (13)

La ocurrencia de BSE ha producido serias dificultades en el comercio de animales y productos de origen animal de los países donde ocurre la enfermedad, si bien posteriormente y con la asistencia de la OIE se han restablecido ciertos intercambios.

El largo período de incubación (4-5 años), la ausencia de una respuesta inmune y la falta de una prueba de diagnóstico para detectar la infección en el animal vivo, además de una posible implicancia de la enfermedad en el humano (de lo cual no hay evidencias), como así también de la transmisión de bovino a bovino, son problemas que requieren aún de investigación para

contribuir a desarrollar métodos efectivos de control (4).

En resumen podríamos mencionar que las encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE) incluyen siete enfermedades neurodegenerativas: cuatro en animales: Scrapie, o prurito lumbar en oveja y cabra, Encefalopatía del visón (TME), la enfermedad crónica emaciante (CWD) del alce y ciervo y tres en el hombre: Kurú, Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Straussler-Scheinker Síndrome. (17). Todas estas afecciones son transmisibles a una variedad de especies y la propagación hombre a hombre por transmisión iatrogénica ha sido bien documentada. (5). El agente causal de las TSE es no convencional y la patogénesis de la infección es aún controversial. El agente infeccioso proteínico ha sido denominado prion. La purificación de este agente rinde una sialoglicoproteína asociada con la membrana celular de la neurona, constituyendo todo o parte del agente infeccioso. Estudios de genética molecular han revelado variaciones en la proteína prion PrP estando esta situación ligada o asociada con las formas “familiares” heredables de las enfermedades CJD o GSS. (17).

II. ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (TSE) EN LOS ANIMALES.

1. Scrapie o Prurito lumbar.

El Scrapie o prurito lumbar de las ovejas y de las cabras es la más conocida de las TSE. En Gran Bretaña es endémica desde hace más de dos siglos y está presente en muchos otros países del mundo. Hasta ahora los únicos países reconocidos como libres son

Australia y Nueva Zelandia donde la enfermedad fué erradicada después de los brotes de 1952 y 1954.

La enfermedad es causada por un agente transmisible no convencional denominado prion. Es una infección natural de los ovinos adultos que se transmite por vía materna de oveja a cordero. Parte de esta transmisión materna ocurre antes o en el momento del parto, no obstante puede también producirse después. La transmisión puede ser también horizontal entre corderos no emparentados. En ambos tipos de transmisión la vía oral es fundamental y la placenta es un tejido conocido como fuente de infección. (13)

A pesar de que la causa del "scrapie" reside en un agente infeccioso, un único gen ovino llamado SIP (período de incubación scrapie) ejerce una influencia capital en la duración del período de incubación. Este gen tiene dos alelos (Sa y Pa) que producen diferentes genotipos SIP en ovinos. Los corderos homocigóticos (Sa) son los que tendrían la mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad natural pero algunos heterocigotas (Sa y Pa) pueden sucumbir si la exposición a la infección es alta.

Parece probable que el gen SIP sea el mismo que el gen PrP que codifica para el precursor de la proteína fibrilar que forma las fibrillas asociadas al scrapie (SAF) (Scrapie associated fibrils). Se están creando marcadores bioquímicos para identificar los alelos Sa y Pa del gen SIP a fin de poder utilizarlos como sementales seleccionados (SIP PaPa), como método adicional de control de Scrapie. (13)

El período de incubación entre la infección primaria y la enfermedad clínica es siempre largo, generalmente más de un año y puede algunas veces su-

perar la vida útil comercial de un ovino. No existe una prueba de diagnóstico definitiva para scrapie. La enfermedad puede ser transmitida al ratón por inoculación con material infectado, pero la variabilidad en la respuesta y el tiempo necesario de incubación de 1 a 2 años, hace dificultosa esta prueba como procedimiento rutinario de diagnóstico. La infección puede ser diagnosticada cuando se produce el cuadro clínico-neuropatológico. La enfermedad se reconoce por signos clínicos que afectan a ovejas de cría entre 2,5 y 4,5 años. Es menos frecuente en ovejas más viejas y muy rara en animales menores de 18 meses. Todas las razas son susceptibles. También afecta a las cabras. Es una enfermedad progresiva, fatal, caracterizada por cambios de comportamiento, prurito y rascado, pérdida de lana, pérdida de peso, tremores, ataxia que lleva a recumbencia y muerte.

La enfermedad puede durar varias semanas o meses, aunque se pueden producir también casos de muertes súbitas. Prurito, rascado e incoordinación son las características clínicas más notables.

No existen cambios de patología macroscópica pero si hay alteraciones microscópicas en el sistema nervioso caracterizadas por cambios espongiiformes bilaterales y simétricos en ciertos núcleos de la sustancia gris, en el tallo cerebral y médula oblonga con vacuolización de las neuronas, con degeneración y pérdidas neuronales, astrocitosis y en algunos casos núcleos de amiloidosis. Estos cambios pueden orientar el diagnóstico además usando las pruebas complementarias de detección de fibrillas (SAF) por microscopía electrónica de extractos de tejido nervioso tratado con detergentes y la

identificación de la proteasa modificada (PrPsc) que se acumula en el tejido nervioso y otros órganos del animal afectado. (38)

No existe ningún test serológico ya que no hay reacción inmunológica. Tampoco existe ningún producto biológico disponible. (21)

2. Encefalopatía transmisible del visón (TME).

La Encefalopatía transmisible del visón (TME: transmisible mink encephalopathy) es una enfermedad poco común de los visones criados en granjas, de consecuencias devastadoras, que puede a veces eliminar todo un grupo de animales reproductores adultos. Fue informada por primera vez en Wisconsin, Estados Unidos en 1947. Desde entonces sólo 22 brotes adicionales fueron registrados mundialmente. Las características clínicas, patológicas y bioquímicas de TME, sugieren que es una enfermedad a prion, similar a las demás TSE (19). La enfermedad está causada por una fuente de infección exógena a la que son expuestos los visones a través de alimentos contaminados. Los criadores incluyen en la alimentación de los visones desperdicios de matadero y cadáveres de animales sin tratar, lo que lleva a deducir que la principal fuente de infección puede ser el consumo de tejidos ovinos infectados. Un aspecto importante es que la TME es una enfermedad cerrada, sin rutas naturales de transmisión de visón a visón, salvo en caso de canibalismo. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la enfermedad puede transmitirse al visón con alimentos provenientes de bovinos afectados con BSE.

Experimentalmente la TME puede ser transmitida a ovejas, monos, bovinos y hamsters. En contraste con BSE, le

TME no ha podido ser transmitida al ratón y el agente del scrapie se hace no transmisible después de un pasaje por visón. Esto ha llevado a que se realicen investigaciones para analizar cuidadosamente el gen de la PrP del visón lo cual podría explicar la peculiaridad en el comportamiento sobre los huéspedes de TME. (15).

3. Encefalopatías espongiformes de los cérvidos (CWD).

En Colorado y Wyoming en Estados Unidos se han observado casos de enfermedades crónicas emaciantes (CWD) en ciervos-mulas y alces de las montañas rocosas. Estas dos especies pertenecen a la familia de los cérvidos.

La mayoría de los casos se producen en animales en cautividad pero también se registran casos de animales a campo. Los animales muestran signos de cambios de comportamiento, abundante salivación y poliuria. No hay lesiones macroscópicas, las lesiones histológicas se limitan al sistema nervioso central, con alteraciones espongiformes de la materia gris, vacuolas en las neuronas, astrocitosis y formación de placas amiloides.

La transmisión horizontal y probablemente vertical, parecen ser las formas de contagio de la enfermedad crónica emaciante (CWD) entre los animales en cautividad. Si bien estas enfermedades se encuentran por ahora geográficamente aisladas, pueden adquirir mayor importancia y considerarse preocupante dado el tráfico internacional de rumiantes salvajes y la actual expansión de la cría de animales de caza en numerosas regiones del mundo. (37).

4. Encefalopatía espongiforme bovina (BSE).

Como se mencionó anteriormente

desde 1986 se ha descrito en Gran Bretaña en bovinos una encefalopatía similar a scrapie. (13).

El Dr. Wells y col (36), en uno de sus más recientes trabajos manifiestan que BSE es una enfermedad producida por priones y de origen alimentario. También describen las diversas pruebas complementarias disponibles para el diagnóstico de BSE, dentro de las limitaciones existentes debido a las características no convencionales de los priones. Síntomas clínicos de aprensión, ataxia e hiperestesia son los más frecuentes. (2). Existe además una alta correlación entre el diagnóstico clínico y la confirmación histológica. Un hallazgo constante es la observación de lesiones vacuolares en la sección transversal de la médula oblongada, a la altura del núcleo del tracto solitario, las cuales aparecen en un 99,6% de los casos, facilitando así el diagnóstico de rutina con significativa confiabilidad. (1) (34)

Astrocitosis se ha observado en asociación con la lesión vacuolar y su severidad correlaciona como reacción secundaria a los cambios vacuolares.

El diagnóstico de BSE por la demostración de la proteína prion PrP, no es usado como técnica de rutina, pero la detección de las fibrillas SAF (Scrapie Associated Fibrils) se utiliza como complemento del estudio histológico. Muestras provenientes del tallo cerebral resultan óptimas para la observación de fibrillas por microscopía electrónica, dando una sensibilidad de cerca del 90%. Este método es útil especialmente en casos en los cuales los cambios postmortem comprometen el examen histopatológico. (30)

Inmunobloting de la proteína prion PrP ha sido sugerido como método postmortem posible para el diagnóstico de

BSE pero no se aplica como método de rutina, al igual que otros métodos de inmunocoloración y entre ellos la coloración de las placas de amiloide que se encuentran en 1 de cada 20 casos examinados usando Rojo Congo como colorante. (35)

Por todo ello podría concluirse que en animales afectados con sintomatología nerviosa progresiva compatible con lo descrito para el grupo de TSE, la histopatología en determinadas áreas del cerebro es un método adecuado de diagnóstico de rutina. En caso de presentarse sospecha de estas enfermedades TSE y variar las características, es importante completar la nosología y la definición del caso, estableciendo pruebas de transmisibilidad y detectar acumulación de la proteína patológica PrP. Además los métodos inmunológicos para demostrar PrP, requieren antisueros que puedan distinguir la PrP patológica resistente a la proteasa, de su precursor normal en varias especies. Se reconoce que para el diagnóstico de rutina indudablemente, se necesitan métodos antemortem y postmortem más definitivos, que serán producto de investigaciones en marcha. (36).

5. Prevención y control de BSE.

Sería lo más lógico pensar que en la actualidad la mejor manera de prevenir una enfermedad infecciosa es a través de una vacuna. No sucede así con estas enfermedades emparentadas con el prurito lumbar, ya que no se conoce hasta ahora ninguna respuesta protectora inmunitaria a la infección que pueda ser estimulada con una vacuna. (13)

No obstante y siendo la epidemiología de BSE relativamente simple, puede también prevenirse con medidas sencillas y accesibles.

Las dos formas por las cuales un país libre como el nuestro podría ser afectado es primero a través de la importación de animales vivos o subproductos contaminados, provenientes de países con BSE y segundo en caso de existir scrapie endémico, no tomar estrictas precauciones para evitar la infección del ganado ovino al ganado bovino mediante cuidados en el manejo y alimentación.

Por lo tanto se deberán, tomar medidas estrictas para no permitir la importación de animales y suprodutos de origen animal provenientes de países con BSE y prurito lumbar. La aparición de casos de BSE en el Sultanato de Omán y en las Islas Malvinas, son dos ejemplos bien determinados hasta hoy, del riesgo de importación de animales provenientes del Reino Unido. En el caso de estas enfermedades y dado el largo período de incubación, la cuarentena tiene una utilidad práctica relativa. La Comisión del Código Zoosanitario de la OIE ha preparado un proyecto de recomendación para el comercio de ganado vacuno vivo y de embriones, provenientes de países con BSE. (22)

Por otra parte también se han establecido medidas de prevención con respecto al uso alimentario y la exportación de harinas de carnes, harinas de hueso y menudencias bovinas, provenientes de Gran Bretaña, tanto para el consumo animal como humano.

La prohibición relativa a las menudencias bovinas especificadas, se basa en que el agente del scrapie, sólo se multiplica de forma apreciable en un escaso número de tejidos. (10)

Por otra parte hay pocos tejidos bovinos utilizados en la alimentación humana que tengan el potencial de sustentar una multiplicación significativa

del agente. Los más importantes desde el punto de vista cuantitativo son el encéfalo, la médula espinal, las amígdalas, el timo, el bazo y los intestinos (placas de Peyer). Estas son las menudencias bovinas, que han sido incluidas en la prohibición, con el criterio fundamental de proteger la salud pública, y especialmente en el caso de que la BSE se transformara en una infección endémica de los bovinos. Posteriormente se prohibió la utilización de las mismas menudencias bovinas especificadas en los alimentos de todos los mamíferos y aves. (13)

Resulta importante resaltar que cualquier exposición primaria del hombre seguiría efectuándose a través de la barrera entre especies, y en la población humana no existiría reciclado de la infección por vía alimentaria, tal como se dió en el hombre con el Kurú y en el bovino con la BSE. No obstante existe un riesgo teórico para el hombre procedente de una selección desventajosa de cepas de BSE. La única forma lógica de contrarrestar este riesgo es asegurándose de que la exposición a la BSE se mantenga lo más baja posible.

Esta medida sin lugar a dudas es un modo sencillo de prevenir la BSE evitando la utilización de harinas de carne y hueso y de cualquier otra fuente de proteínas procedentes de rumiantes para la alimentación del ganado vacuno y otras especies. El material de origen ovino puede procesarse separadamente del material derivado de otras especies y podría ser específicamente excluído de la alimentación de los bovinos y ovinos. Pero con ello no se evita el reciclado de la infección que ya estuviera presente en el ganado vacuno. Esta es la razón por la que la prohibición británica relativa a las

proteínas de rumiantes se aplica al material derivado de todo tipo de rumiantes incluidos los bovinos. (22)

Todas las medidas relativas a los alimentos fueron pensadas para cumplir objetivos científicamente definidos, todos ellos de naturaleza preventiva. No obstante, no han impedido que ciertos países prohibieran la importación de una gama mucho mayor de productos alimentarios para consumo humano y animal, que contenían tejidos bovinos diferentes de las menudencias bovinas especificadas anteriormente. Esto ha causado serios trastornos al comercio exterior británico. (22)

Esto ha llevado a que varios países incluidos los Estados Unidos de América, como así también nuestro país y los países miembros de la Comunidad Europea hayan puesto en marcha programas de vigilancia para rastrear la presencia de BSE en sus poblaciones animales. Una resolución de la Comunidad Europea, vigente desde el 1º de abril de 1990, estableció a la BSE como una enfermedad de declaración obligatoria. Los programas de vigilancia se basan en el examen histológico de secciones cerebrales de bovinos adultos con síntomas neurológicos y en algunos casos otras pruebas complementarias.

El programa de control de BSE en el Reino Unido ha sido considerado desde dos objetivos: El control de la Salud Pública y el control para la Salud Animal. Como se mencionó anteriormente hasta noviembre de 1992 se habían notificado alrededor de 75.000 casos de BSE provenientes de 22.000 granjas con un promedio de 900 casos notificados por semana. Con aislamiento y sacrificio de todo animal sospechoso y posterior confirmación

por histopatología. (20) (34).

La naturaleza de la enfermedad, las características epidémicas y la eliminación de otros factores han proporcionado evidencias que la causa fundamental ha sido el alimento conteniendo proteínas de un agente "scrapie like" en el suplemento de harinas de carne y hueso.

El origen alimentario del agente de BSE es consistente también con la ocurrencia de encefalopatías espongiformes en diversas especies de rumiantes exóticos y en el gato; todos estos animales habían sido expuestos previamente a fuentes de proteína animal derivada de la carne y de hueso. (20)

Con respecto al futuro curso de la enfermedad depende de la confirmación o no de la transmisión de animal a animal. De confirmarse solamente el origen alimentario de la misma, se estima que BSE declinaría en incidencia y cesaría de existir al final de este siglo. (13)

Con referencia a nuestro país las autoridades sanitarias están alertas y se han puesto en práctica una serie de medidas de prevención y control de fronteras e introducción de animales y productos de origen animal.

En el Curso Regional de Enfermedades Exóticas que se ofrece anualmente en el INTA-CICV en colaboración con SENASA-IIICA y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, se ha incluido en el programa la presentación de BSE y otras encefalopatías, para capacitar a profesionales provenientes de los cinco países de la región, Brasil, Paraguay, Chile, Uruguay y Argentina, en medidas de prevención y control de estas enfermedades entre otras.

III. ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (TSE) EN EL HOMBRE.

1. Kurú.

El Kurú fue la primera enfermedad del sistema nervioso del hombre reconocida como "infección lenta". Ocurría en las islas de Papua - Nueva Guinea, afectando principalmente a las mujeres y a los niños y con menor incidencia en los hombres adultos, con períodos de incubación variables en un rango de 4 a 25 años. La transmisión se producía debido al hábito de canibalismo familiar y el consumo de tejidos contaminados. Como describió Gajdusek (8), generalmente los hombres adultos no acostumbraban a consumir sus parientes y en los casos que lo hacían solo consumían el tejido muscular. En cambio las mujeres y los chicos jóvenes de ambos sexos consumían todos los tejidos y órganos del cuerpo de sus familiares, incluyendo el cerebro y las vísceras y a menudo inadecuadamente cocidas. Por lo tanto el canibalismo como medio de transmisión del agente permitió explicar la distribución de la enfermedad por edad y sexo y los cambios epidemiológicos producidos recientemente que indican una notable reducción o casi desaparición de la enfermedad. Los síntomas clínicos se caracterizaban por ataxia cerebelar, incoordinación de movimientos y temores.

Las lesiones eran de índole degenerativa en el sistema nervioso central, con vacuolización de las neuronas ubicadas en el tallo cerebral, cerebelo y otras áreas, con abundantes placas de amiloide. (1) (17).

El Kurú demostró también no tener otras vías de transmisión y la interrupción del canibalismo ha significado la

desaparición gradual de la enfermedad. En este aspecto es similar a la TME del visón, siendo el hombre el huésped terminal de la misma. (13)

2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) ocurre en diversas partes del mundo. (5). La incidencia puede variar desde 0,25 hasta más de 30 casos por millón de habitantes por año, siendo el promedio de alrededor de 1 caso por millón.

En nuestro país Analía Taratuto y col. describieron en 1989 diez casos de CJD estimando hasta la fecha un total aproximado de 18 casos. Informan que dos de los pacientes eran chilenos radicados en el país y que dos casos presentaban antecedentes de consumir cerebro de oveja, con relativa frecuencia, haciendo notar aún cuando no existen evidencias de scrapie, ni en Argentina, ni en Chile. (32).

Con referencia a Chile la incidencia es más alta que en nuestro país y países limítrofes. En un informe de Gálvez y col. en 1983, se describen 87 casos desde 1931 con un 25% de casos familiares, lo cual supera el promedio mundial estimado entre 5-10% de algunas series, con una previa historia de demencia familiar presenil. (9). La edad promedio de la aparición de síntomas es alrededor de los 60 años de vida siendo el caso más joven registrado de 17 años y el más viejo de 80 años. El período de incubación en casos iatrogénicos fue de 15 meses o más, en su mayor parte debido a trasplantes de córnea, uso de electrodos en el cerebro o la aplicación de hormonas del crecimiento. La enfermedad comienza con síntomas de confusión y disturbios de la sensación,

seguidos de demencia y luego estupor, coma y muerte. (5) (14)

Varios pacientes demostraron ataxia en el comienzo de la enfermedad y otros desarrollaron mioclonia y movimientos involuntarios. La demencia más común es la enfermedad de Alzheimer, la cual no está incluida en el grupo de TSE y es generalmente considerada como no transmisible. (1).

3. Síndrome de Gertsmann-Straussler-Scheinker (GSS)

El síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) suele considerarse como una variante de la CJD y ocurre en la población humana con menos de 0,1 caso/millón de habitantes al año, habiéndose demostrado en el año 1981 que ocurre como una enfermedad genética. (12)

GSS es una rara entidad neurodegenerativa familiar que se transmite verticalmente de una manera aparentemente dominante autosomal. También puede transmitirse horizontalmente a primates no humanos y al ratón mediante la inoculación de material de cerebro homogeneizado proveniente de un paciente afectado. El paciente sufre inicialmente de ataxia y/o demencia y se deteriora progresivamente hasta la muerte que puede ocurrir en 1 a 10 años.

Prusiner y col. demostraron recientemente que GSS familiar es hereditaria a pesar de ser también infecciosa y que la sustitución de leucina por prolina en el codón 102 de PrP puede causar este síndrome (12), estando esta mutación asociada en la forma atáxica de GSS. (16).

IV. VIRUS LENTOS-ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES-PRIONES.

Se diría que los ácidos nucleicos ADN

y ARN son el común denominador de la vida. Los seres vivos muestran una riquísima diversidad, tanto en el nivel de especie, como en el nivel de individuo, sin embargo en algo todos son iguales: poseen un genoma de ácido nucleico. En las bacterias como en los seres humanos, es el ADN quien tiene la información para especificar la síntesis de compuestos vitales (entre ellos las enzimas y otras proteínas), como así también el funcionamiento y reproducción de dichos organismos. Incluso los virus, que no pueden reproducirse independientemente, toman su identidad de una molécula de ADN o ARN. Los viroides que transmiten ciertas enfermedades de los vegetales son meros trozos de ARN. Dogma central de la Biología Molecular es que la información genética fluye invariablemente de los ácidos nucleicos a las proteínas. (25)

El flamante agente infeccioso denominado "prion" constituye según parece, la excepción más notable de la regla, ya que no lleva en sí ácidos nucleicos que definen su propia identidad. (38)

Las pruebas reunidas hasta el momento indican que el prion carece absolutamente de ácido nucleico. (26)

Diez años han pasado desde que el término "prion" fue introducido por el Dr. Prusiner y col. (23) y descubierta la proteína del prion PrP. (3). Aunque el concepto de prion fué inicialmente recibido con mucho excepticismo la constante acumulación de datos experimentales en los últimos años fué creando una corriente de convencimiento que considera que los priones son nuevas formas, muy particulares en su accionar, entre los agentes patógenos conocidos. (25)

Así surge también el concepto de "enfermedades producidas por priones" o

“enfermedad priónica”, que en su comienzo en el caso del humano la situación era confusa, pero cuando se determinó que las enfermedades por priones podrían ser tanto hereditarias como infecciosas, produjo una mayor clarificación. En los avances que se han realizado en el conocimiento de estas enfermedades han contribuido fundamentalmente las investigaciones con animales y los estudios de transmisión en las diversas especies afectadas, (27). Como así también el descubrimiento de la proteína prion (PrP) (3), seguida por el clonado molecular del gen de la proteína PrP. (23, 27).

Además de haberse demostrado en animales afectados con scrapie y otras TSE, la proteína endógena celular PrP, se detectó una proteína denominada proteína prion PrP super C, resultado de la modificación de la proteína PrP, a través de un proceso posttraduccional desconocido. Esta nueva proteína sólo detectada en animales infectados se acumula en el cerebro y es parcialmente resistente a la acción de proteasas. Se sugiere que PrP SC es el componente esencial de este nuevo agente infeccioso no convencional. Por otra parte mediante análisis genéticos de la interacción huesped prion pudo constatar que PrP SC juega un rol central en el proceso neurodegenerativo. (6) (28)

Este tema aparece como uno de los fenómenos de mayor desafío para la medicina comparada contemporánea, ya que se trata de un grupo de raras y oscuras enfermedades neurológicas que afectan a los animales y al hombre, y las cuales se han convertido en un tema científico de muchas controversias, como así también de intenso debate político económico por sus implicancias en la salud pública y en el

comercio internacional. El nombre de estas entidades ha sido frecuentemente cambiado en los últimos años como consecuencia del mayor cúmulo de conocimientos, es así que desde su denominación de enfermedades producidas por “virus lentos” como se llamaron originalmente, luego se las denominan encefalopatías subagudas espongiiformes o encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSE), hasta la nueva denominación de “enfermedades producidas por priones”, que es el término más actual, más difundido y aceptado en los diversos países del mundo.

La historia de estas enfermedades como lo mencionamos anteriormente, es uno de los capítulos más fascinantes de la investigación biomédica y de la patología comparada actual. (17)

En 1920 Creutzfeldt, describe una demencia progresiva en una mujer de 22 años. En el año siguiente Jakob informa que tres pacientes de edad intermedia mueren con demencia después de algunos meses y hasta 2 años después de la aparición de los síntomas. Mientras que el caso Creutzfeldt no llenaba los criterios histológicos, fué Jakob quien definió la patología de esta demencia, la cual se denominó finalmente, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). (17). Por otra parte en 1957, después de una visita realizada a Papua, Nueva Guinea, Gajdusek y Zigas (8), describen una nueva entidad neurológica degenerativa, conocida por los nativos como “Kurú”, la cual afectaba alguna de las tribus locales, que practicaban el ritual del canibalismo. En 1959, Hadlow informa sobre la similitud, particularmente histopatológica entre el “scrapie” de las ovejas y el “Kurú”. (10).

El kurú fue pronto relacionado con

CJD y la posible naturaleza infecciosa de estas dos enfermedades degenerativas fué por primera vez sugerida en 1959. (14). Esta posibilidad fue confirmada cuando Gajdusek y col., consiguen la transmisión experimental de Kurú a monos chimpancés y se describe la histopatología en el cerebro de animales infectados con Kurú. Por otra parte, una biopsia de un paciente con CJD, fué transplantada a un chimpancé, el cual se enfermó y demostró las mismas anormalidades en el cerebro. Debido a estos resultados se observó que CJD, Kurú y scrapie compartían la misma neuropatología y que también eran transmisibles. A esta altura se pensó que el agente era un virus, de larga latencia y desde allí, se adoptó el término de enfermedades a virus lento (slow virus diseases), término originalmente introducido por un investigador veterinario, Sigurdsson, de Islandia, en 1954, trabajando en encefalitis crónicas en ovinos (Rida, Maedi, Visna). (31)

A pesar de las intensas investigaciones realizadas, no fué posible identificar partículas víricas y tampoco pudo recobrase anticuerpos, ni fué posible demostrar reacción inflamatoria en el cerebro. Debido a ello y al no poder relacionar a un virus, como causante de estas alteraciones, se comenzó a usar el término de encefalopatías subagudas espongiformes o encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE), términos descriptivos que identificaban la más prominente marca de estas enfermedades como es la degeneración espongiforme de la sustancia gris.

Es así que en la actualidad, como se mencionó anteriormente se distinguen siete encefalopatías espongiformes: tres en el hombre y cuatro en los ani-

males. Las siete enfermedades afectan el sistema nervioso central, tienen un período de incubación largo y son transmisibles. Son todas invariablemente fatales y producidas por un agente infeccioso no convencional, denominado "prion" o sea enfermedades producidas por priones. (17)

Finalmente, como resultado de toda esta activa investigación, sobre las encefalopatías espongiformes transmisibles, se han acumulado datos experimentales que indican que los priones son formas patógenas novedosas y sin precedentes. Esta particularidad de los priones promete abrir nuevos caminos de investigación no convencionales y hasta ahora desconocidos. Cuando sea posible elucidar los distintos pasos que llevan a la formación de la proteína del prion PrP SC patógena, estaremos más cerca de poder encontrar medidas preventivas y terapéuticas, para contrarrestar el efecto degenerativo de estos agentes. Poder llegar a controlar y prevenir scrapie y BSE serán importantes impactos para la salud animal, la salud pública y el comercio internacional de productos y subproductos de origen animal. Igualmente importante serán los conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que operan en las enfermedades producidas por priones para aplicarlos o adaptarlos a la investigación de otras enfermedades del SNC, que afectan a la tercera edad en el hombre, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, etc. (26)

RESUMEN.

Se describen las Encefalopatías Espongiformes Subagudas incluyendo siete enfermedades degenerativas, cuatro en

los animales y tres en el hombre.

Estas enfermedades afectan al sistema nervioso central, tienen un período largo de incubación y son transmisibles.

Son todas invariablemente fatales y producidas por agentes infecciosos no convencionales denominados "prion" debido a lo cual se denominan actualmente enfermedades producidas por "priones".

Se consideran aspectos de diagnóstico, prevención y control de la Encefalopatía Espongiforme Bovina. Como así también de su implicancia en la salud animal y salud pública y en el comercio internacional de productos y subproductos de origen animal.

SUMMARY

Subacute spongiform encephalopathies of animals and man.

Spongiform encephalopathies are discussed including seven neurodegenerative diseases, four in animals and three in man.

These diseases affect the Central Nervous System having a long incubation period and being transmissible. All of them are fatal and produced by an unconventional infectious agent called "prion" and termed "prion diseases".

Aspects of symptomatology, diagnosis, prevention and control of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) are considered as well as its implication in Animal, Public Health and the international trade of animal products and by-products.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a los Drs. Eduardo Palma, Jorge Casal, Alejandro Schudel y Arquímedes Bolondi, como así

también a las Sras. Sandra Martínez, Marta Sozzi, Claudia Vallejos y al Sr. Manuel Rodríguez por la colaboración prestada para la realización y presentación de esta Disertación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Asher, D. M., Gibbs, C. J. and Gajdusek, D. C. - Slow viral infections: Safe Handling of the agents of subacute spongiform Encephalopathies - Lab. safety - and Practices. ed B. M. Miller - Amer. Soc. of Microbiology. Chap. 10, p. 59, 1986
- 2.- Austin, A. R. - Clinical signs of TSE in Ruminant. Sec. 3 - Manual Diag. Workshop III - SE - CVL - Weybridge (UK) 19-23, 1992 .
- 3.- Bolton, D. C., McKinley, M. P. and Prusiner, S. B. - Identification of a protein that purifies with the scrapie prion - Science 216: 136-144, 1982.
- 4.- Bradley, R., Savey, M. and Marchant, B. (Editors) - Subacute Spongiform from Encephalopathies of a Seminar in CEC Agric. Research. Brussels 12-14 Nov., 1990 - Current topics in veterinary Med. and Ani. Sci.: V. 55, 1991.
- 5.- Brown, P.; Cathala, F., Rambertas, R.F., Gajdusek, D.C. and Castaigne, M.D. - The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. Conclusion of a 15 year investigation in France and review of the world literature - Neurology 37:895-904, 1987.
6. - Carlson, G.A., Hsiao, K., Orsch, B., Westaway, D. and Prusiner, S.B. - Genetic of Prion Infections - Reviews 7:(nº 2) 61-65, 1991.

7. - Dealler, F.S. and Lacey, R.W. Transmissible spongiform encephalopathies: The threat of BSE to man. Food Microbiology 7:253-279, 1990.
8. - Gajdusek, D.C., Zigas, V. - Degenerative Disease of the Central Nervous System in New Guinea - The endemic occurrence of "Kurú" in the native population. N. Engl. J. Med. 257:974-978, 1957.
9. - Galvez, S., Cartier, L., Monari, M., Araya, G. - Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. J. Neurol. Sci. 59:139-147, 1983.
- 10.- Hadlow, W.J., Kennedy, R.C. and Race, R.E. - Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus - J. infect. Dis. 146:657-664, 1982.
- 11.- Hancock, D. et al. - Diagnosis of BSE - Sec. 5 - Manual Diag. Workshop III - SE - CVL - Weybridge (UK) 19-23 oct., 1992.
- 12.- Hsiao, K. et al - Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome - Nature 338:342-345, 1989.
- 13.- Kimberlin, R.H. - Encefalopatía bovina espongiforme - Rev. Sci. tech. of int. Epiz. 11:(2), 441-489, 1992.
- 14.- Klatzo, I., Gajdusek, D.C., Zigas, V. - Pathology of Kurú. Lab. Invest. 8:799-847, 1959.
- 15.- Kretzschmar, H.A., Neuman, M., Riethmuller, G. and Prusiner, S.B. - Molecular cloning of a mink prion protein gene. J. Gen. Virol. 73:2757-2761, 1992.
- 16.- Kretzschmar, H.A., Kufer, P., Riethmuller, G., DeAraond, S., Prusiner, S.B. and Schiffer, D. - Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with GSS syndrome. Neurology 42:809-810, 1992.
- 17.- Lantos, P.L. - From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies - Histopathology 20:111, 1992.
- 18.- Leader, R.W. - Medicina veterinaria. Artículo Principal MD en español XV, N- 4, p 57-68, Abril 1977.
- 19.- Marsh, R.F. and Hadlow, W.J. - Transmissible Mink Encephalopathy. Rev. Sci. tech. off int. epiz. 11 (2), 539-550, 1992.
- 20.- Matthews, D. BSE Control in UK, Sec 6 - Manual Diag. Workshop III - SE - CVL - Weybridge (UK), 19-23 oct, 1992.
- 21.- OIE Manual 1992, Scrapie (B32), 424-427.
- 22.- OIE (1992) Proyecto de capítulo 3-2-13 - Encefalopatía espongiforme bovina (BSE) - Reunión de la Comisión del Código Zoonosanitario Internacional de la OIE - Proyecto que será sometido para adopción al Comité en Marzo de 1992.
- 23.- Prusiner, S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216:136-144, 1982.
- 24.- Prusiner, S.B., Groth, D.F., Bolton, D.C., Kent, S.B. and Hood, L.E. - Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. Cell 38:127-134, 1984.

- 25.- Prusiner, S.B., Molecular biology of prion disease. Science 252, 1515-1522, 1991.
- 26.- Prusiner, S.B., Torchia, M. and Westaway, D. Editorial Molecular Biology and genetics of Prions. Implications for sheep scrapie, "Mad Cows" and the BSE epidemic. Cornell Vet. 81:85-101, 1991 .
- 27.- Prusiner, S.B. - Chemistry and Biology of Prions Biochem. 31:12277-12288, 1992.
- 28.- Stahl, N., Prusiner, S.B. - Prion and Prion Proteins. Faseb J. 5:2799-2807, 1991.
29. - SEAGyP-SENASA-INTA - Informe sobre Análisis de los Factores de Riesgo Asociados a BSE de la República Argentina Ares-Serono Group, version en castellano, Noviembre 1991.
- 30.- Scott, A.C., Wells, G.A.H., Chaplin, M.J. and Dawson, M. Bovine spongiform encephalopathy: detection of fibrils in the central nervous system is not affected by autolysis. Rev. Vet. Sci. 52:332-336, 1992.
- 31.- Sigurdsson, B. - Observations on three slow infections of sheep. Brit. Vet. J. 110:255-307, 1954.
- 32.- Taratuto, Ana Lia, Piccardo, P. y col. - Creutzfeldt-Jakob disease. Report of 10 neuropathologically - Verified cases in Argentina. Medicina (Bs. As.) 49:293-303,1989.
- 33.- Wells, G.A.H., Scott, A.C., Johnson, C.T., Gunning, R.F., Hancock, R.D., Jeffrey, M., Dawson, M. and Bradley. R. - A Novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet. Rec., 121,419-420, 1987
- 34.- Wells, G.A.H., Hancock, R.D., Cooley, W.A., Richards, H.S., Higgins, R.J. and David, G.P. - Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. Veterinary Record 125:521-524, 1989.
- 35.- Wells, G.A.H., Wilesmith, J.W. and HcGill, I.S. - Bovine spongiform encephalopathy: a neuropathological perspective Brain Pathology 1:69-78, 1991,
- 36.- Wells, G.A.H., McGill, I.S. - Recently described scrapie like encephalopathies of animals: case definitions. Rev. Vet. Sci. 53:1-10, 1992
- 37.- Williams, E.S. and Young S. - Spongiform encephalopathies in cervidae. Rev. Sci. Tec. of int. Epiz. 11:(2), 551-567, 1992.
- 38.- Wood, J.L.N., Done, S.A. and Bradley, R. - Scrapie an Introduction. Sec. 7. Manual Diagnosis Workshop III -SE-CVL Weybridge (UK) 19-23 octubre 1992.

**ANALISIS DE LOS
FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A BSE EN
LA REPUBLICA
ARGENTINA.**

**SECRETARIA DE
AGRICULTURA, GANADERIA Y
PESCA DE LA NACION**

**SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD
ANIMAL**

**INSTITUTO NACIONAL DE
TECNOLOGIA AGROPECUARIA**

1991

BSE

ETIOLOGIA: INFECCIOSA

AGENTE NO CONVENCIONAL: PRION

SE CARACTERIZA POR:

LARGO PERIODO DE INCUBACION.
ESTABILIDAD Y RESISTENCIA EXCEPCIONAL.
NEUTRALIDAD INMUNOLOGICA.

VISCOSIDAD

RESISTE A SU PURIFICACION

IMPIDE SU CARACTERIZACION QUIMICA

TRANSMISIBLE

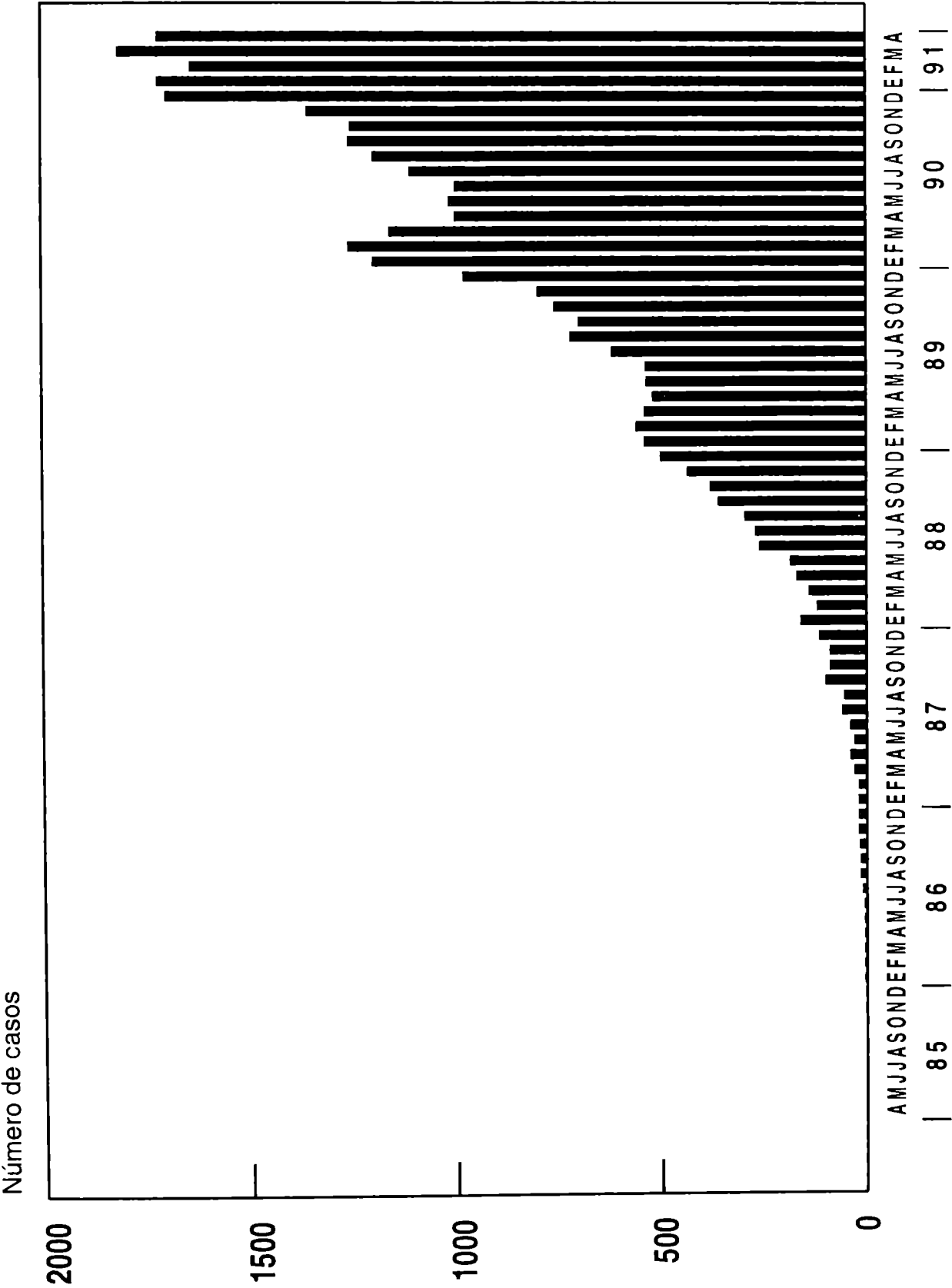
MATERIAL CEREBRO BOVINO ➡

➡ RATON-300 DIAS-IC-IP-ORAL

➡ BOVINO-500-650 DIAS-IC-IV

➡ CERDO-IC

Número de casos de BSE por el mes y el año de aparición de síntomas clínicos
(abril 1985 a abril de 1991)
Con la amable autorización de J. W. Wilesmith



BSE

SINTOMAS

*COMBINACION DE SINTOMAS
NEUROLOGICOS Y GENERALES*

NEUROLOGICOS: 3 CATEGORIAS

1 - CAMBIOS DEL ESTADO MENTAL

MUY APRENSIVO

98% MUY AGRESIVO

EXAGERADO NERVIOSISMO

2 - CAMBIOS DE POSTURA Y LOCOMOCION

POSTURAS ANORMALES

ATAXIA - TREN POSTERIOR

TEMBLORES

FRECIENTES CAIDAS

POSTRACION

DIFICULTAD PARA INCORPORARSE

3 - CAMBIOS DE LA SENSIBILIDAD

HIPERESTESIA AL TACTO

HIPERESTESIA A LOS RUIDOS

GENERALES: DEBILIDAD

PERDIDA DE ESTADO GENERAL

PERDIDA DE PESO CORPORAL

PERDIDA PRODUCCION LECHE

DURACION: 2 SEMANAS A 1 AÑO

PROMEDIO 1 A 2 MESES

GENERALMENTE **SACRIFICIO**

BSE

PATOLOGIA

AUSENCIA DE LESIONES MACROSCOPICAS
PROPIAS DE LA ENFERMEDAD.

AUSENCIA DE ANOMALIAS BIOQUIMICAS.

AUSENCIA DE ANOMALIAS HEMATOLOGICAS.

SOLO SE OBSERVAN CAMBIOS:
HISTOLOGICOS
MOLECULARES

BSE

HISTOPATOLOGIA

ES CUALITATIVA
SIMILAR A SCRAPIE

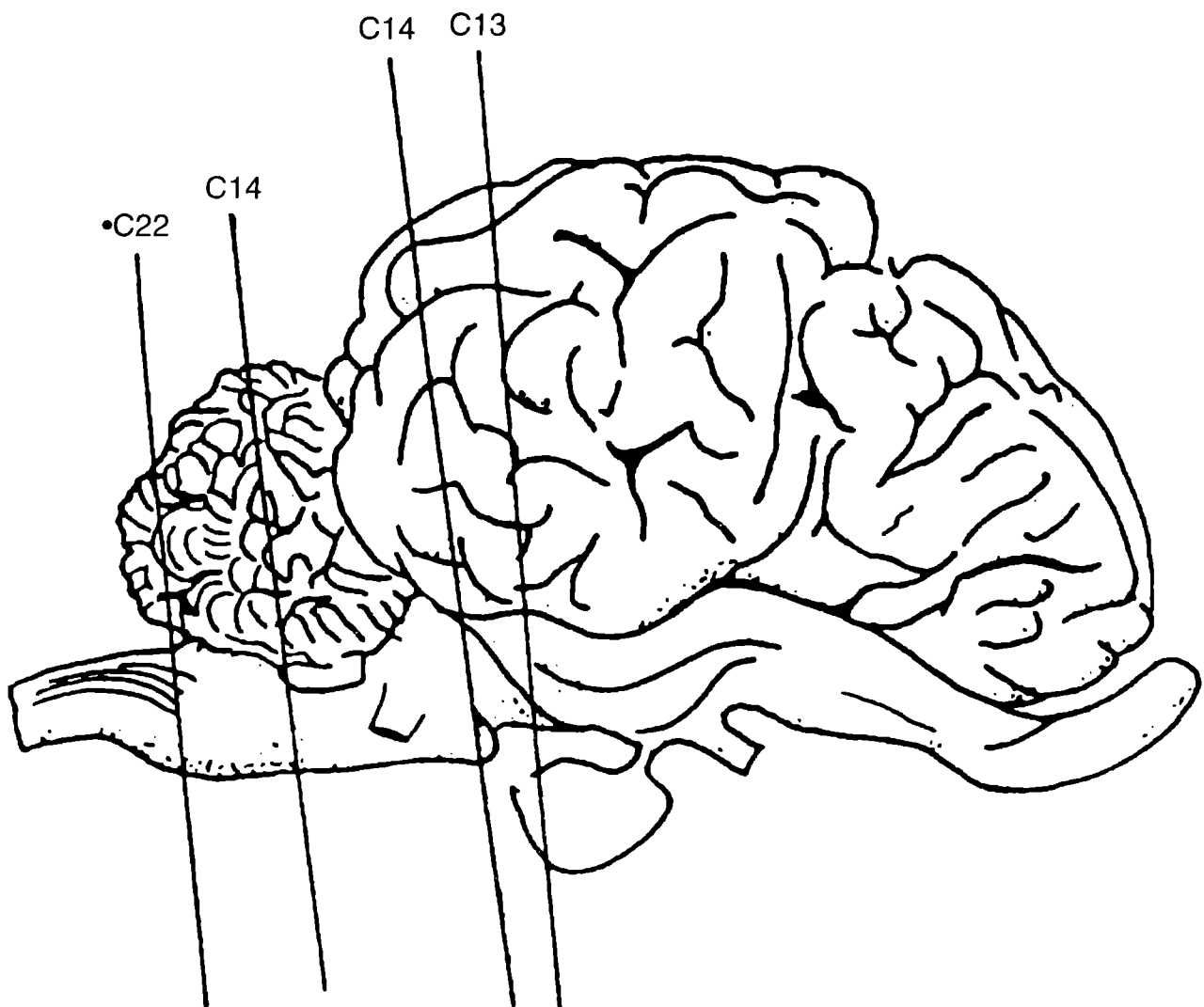
- VACUOLIZACION MICROCISTICA DE LA
SUSTANCIA GRIS
(CAMBIOS ESPONGIFORMES)
- VACUOLIZACION EN EL CUERPO DE LA
NEURONA
(GRAN VACUOLA O MULTIPLES
VACUOLAS).
- VACUOLAS EN LAS DENDRITAS
(CONTRIBUYEN C/CAMBIOS
ESPONGIFORMES).

BSE (HISTOPATOLOGIA)

DISTRIBUCION VACUOLIZACION

- REMARCABLE UNIFORMIDAD
- SELECTIVA EN NUCLEOS PREDETERMINADOS
 - MEDULA OBLONGATA
 - NUCLEO TRACTO SOLITARIO
 - NUCLEO TRACTO ESPINAL NERVIO TRIGEMINO
 - NUCLEOS VESTIBULARES
 - MATERIA GRIS CENTRAL MESENCEFALO
 - AREAS PARAVENTRICULARES
- CEREBELO, HIPOCAMPO, CORTEZA CEREBRAL (CAMBIOS MINIMOS).

VISTA LATERAL DEL CEREBRO BOVINO MOSTRANDO SITIOS PARA CORTES

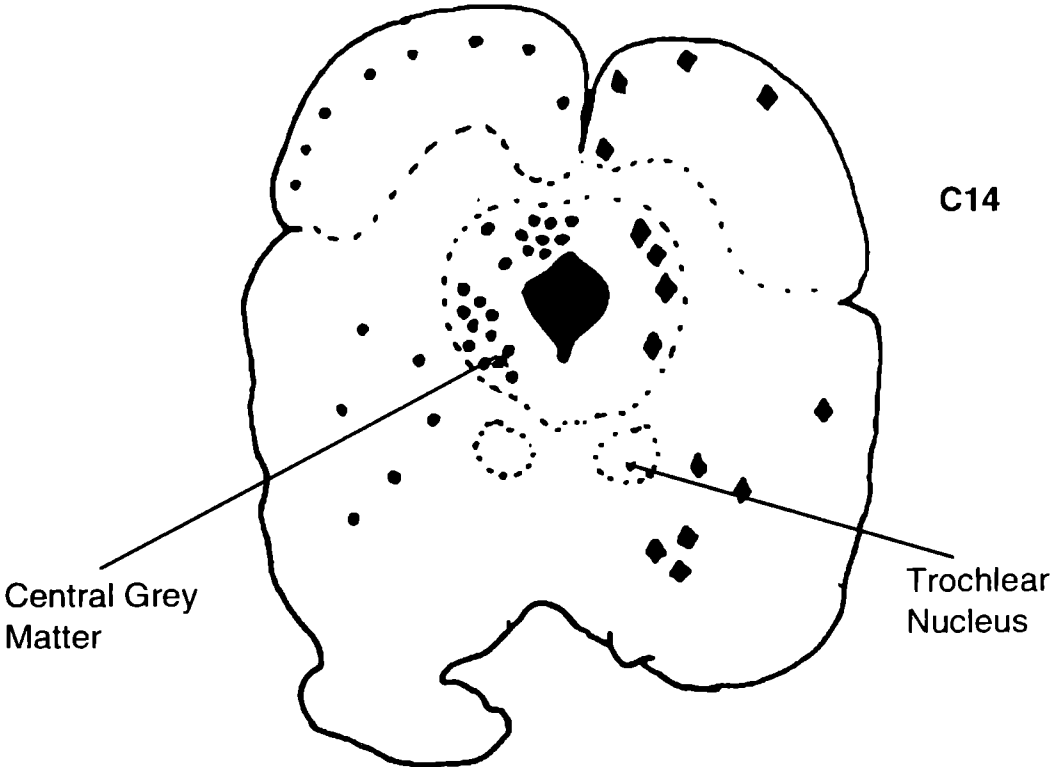
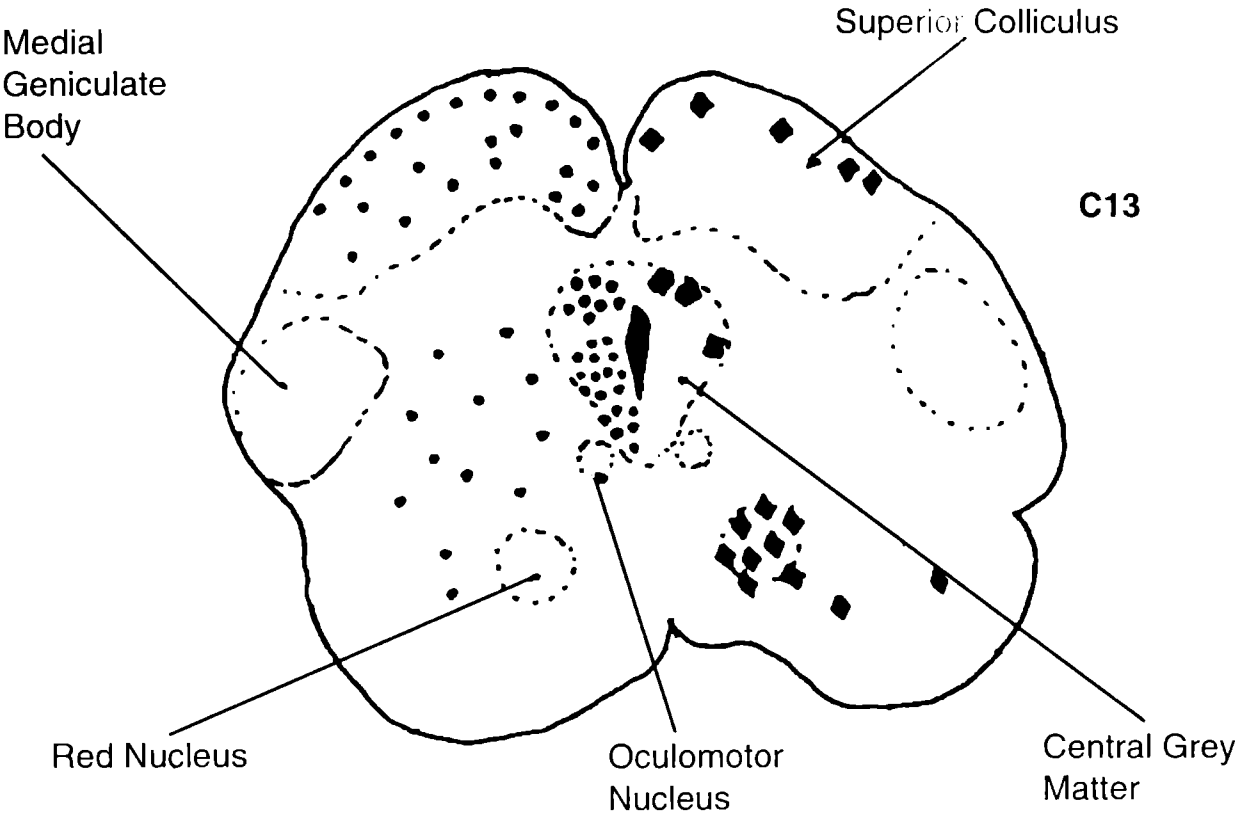


Ilustraciones en The Atlas of the Brains of Domestic Animals,
Yoshikawa T, University of Tokyo,
Press Tokyo and Pennsylvania State University
University Park Pennsylvania 1968

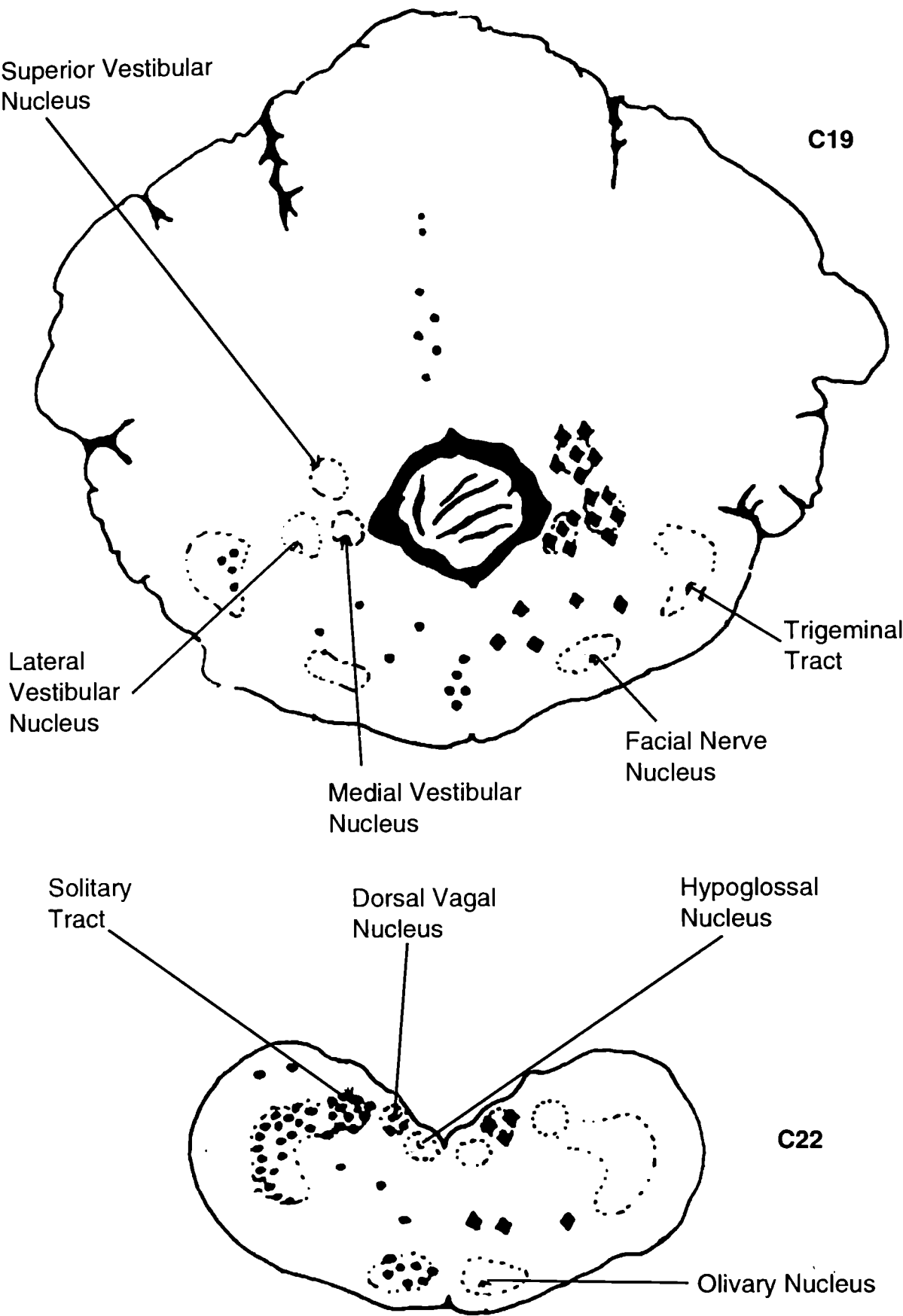
DISTRIBUCION DE LESIONES EN BSE

Key:

- ◆ = Neuronal Vacuolation
- = Vacuolation of Grey Matter Neuropil



DISTRIBUCION DE LESIONES EN BSE



Ref. 11 - G.P. David - Maff / VI Center - Inghilterra

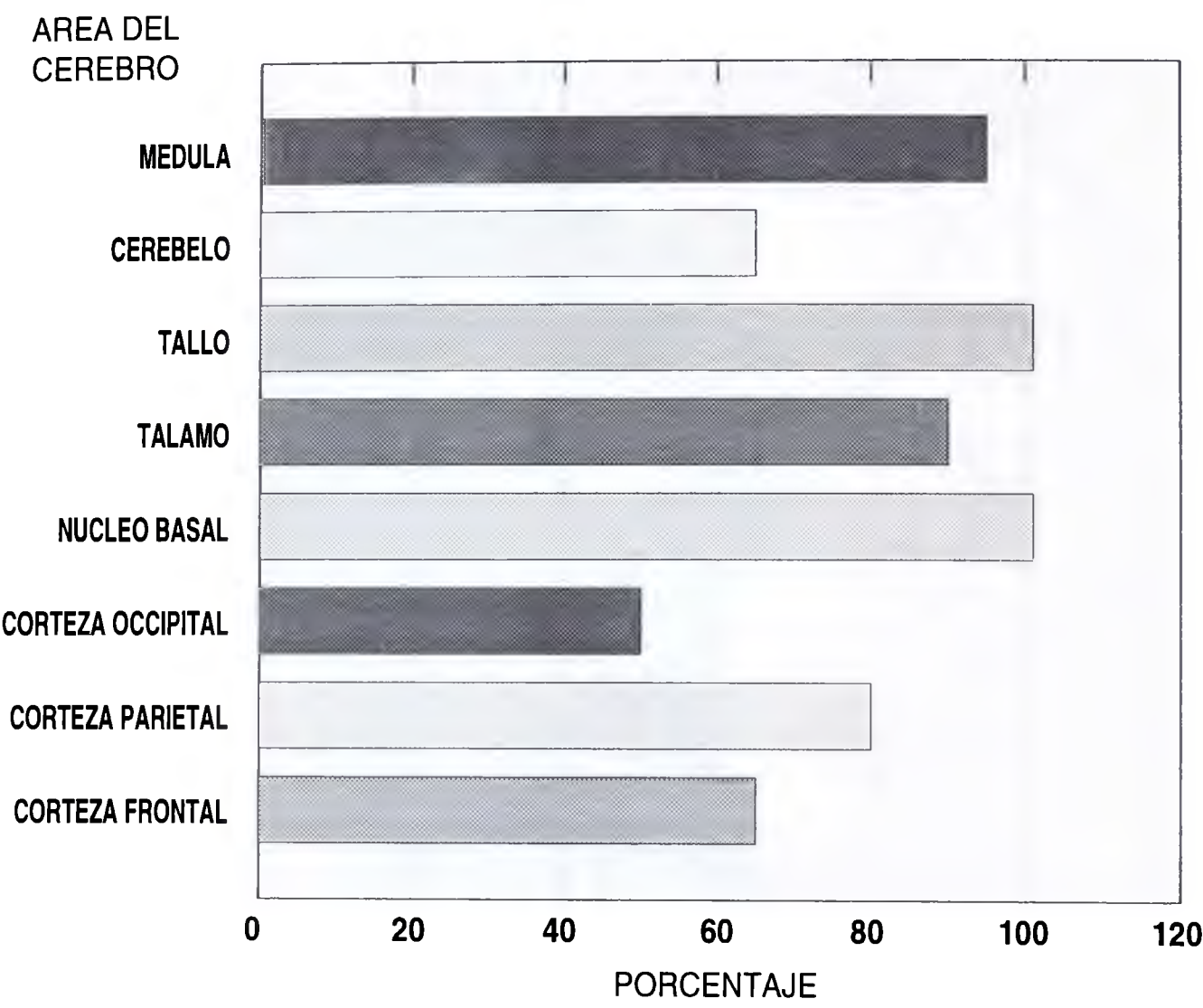


Morfología característica de fibrillas asociadas a scrapie (SAF) de una muestra de médula oblongada de bovino afectado con BSE, observada en el microscopio electrónico.

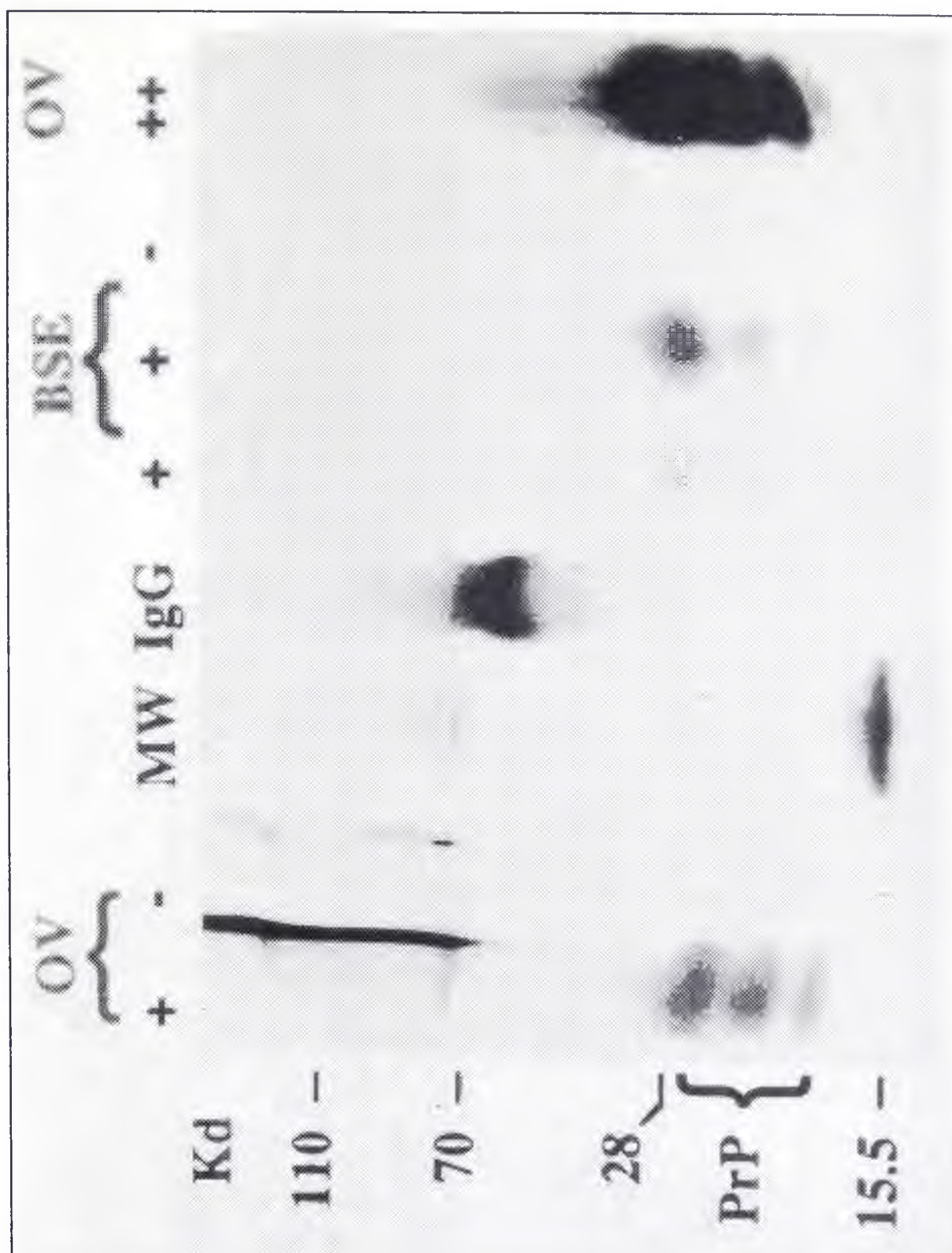
Ref. Central Vet. Lab. - Weybridge - MAFF - Inglaterra - M. E. Section - Specimen x 382

**FRECUENCIA EN PORCENTAJE DE DETECCION
DE FIBRILLAS DE ACUERDO A LA REGION.**

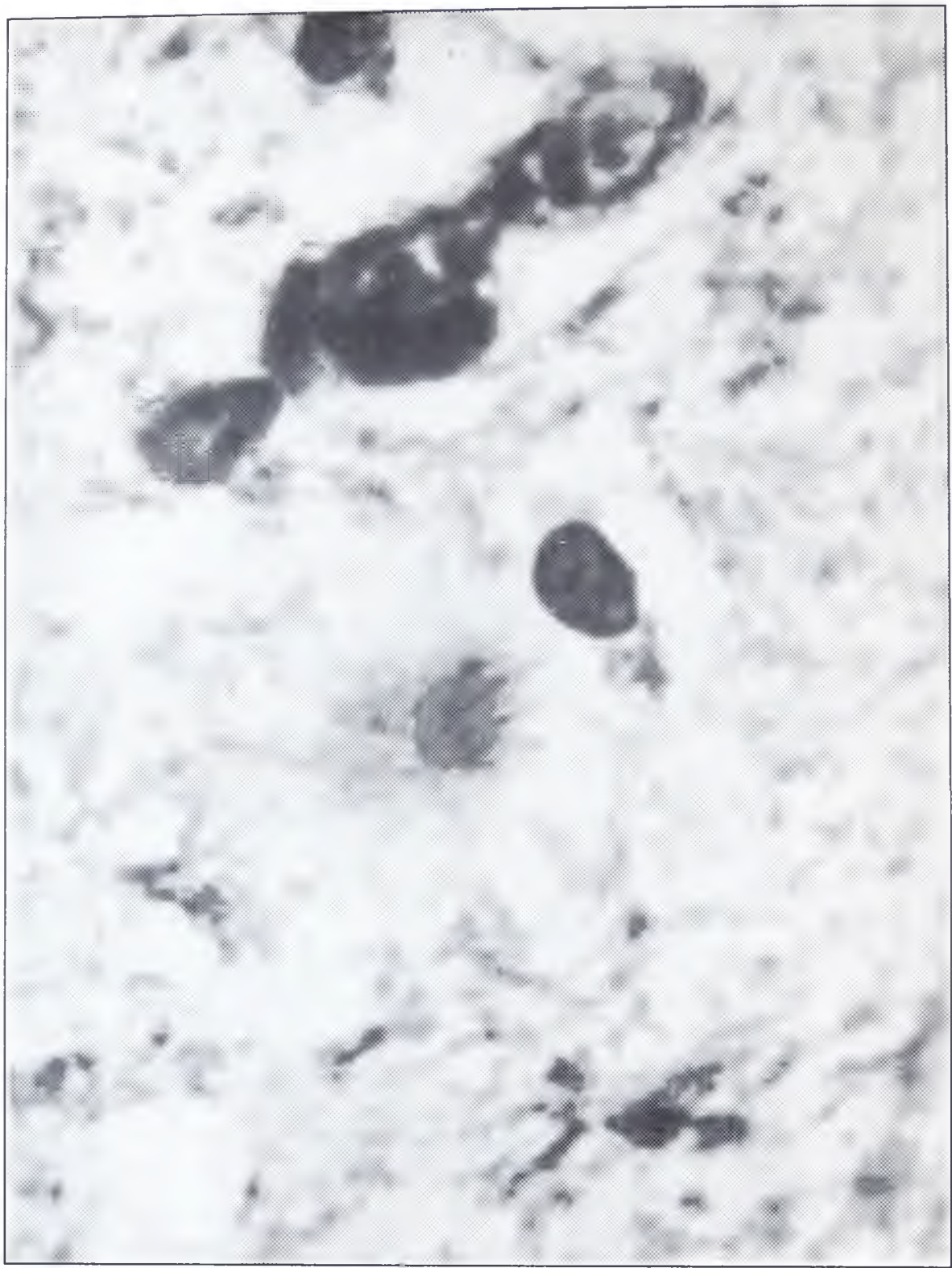
EN 22 CEREBROS AFECTADOS DE BSE.



* REF. Scott, A.C. et al - Vet. Micr. 23:295, 1990



Western immunoblots de PrP - Resistente a proteinasa K. de muestras de cerebro de ovinos con scrapie y bovinos con BSE y ovinos y bovinos normales. De iz. a der. - Controles de scrapie positivo y negativo (Ov +/-) Marcador de peso molecular (MW) - Control de IgG de conejo - 2 BSE positivo y 1 BSE negativo de bovino y 1 muestra de ovino fuertemente positiva - Ref. Katz, J. B. y col. - J. Vet. Diagn. Invest. 4: 447-449, 1992



Placa de amiloide vista con luz polarizada Rojo Congo x 3500. Ref. Wood, J. L. N. y Done, S. H. Vet. Rec. 131: 93-96, 1992

**ALGUNOS ASPECTOS SOBRE
SALUD Y SEGURIDAD (Ref. 13)**

TSE

HOMBRE

CJD - GSS SINDROME - KURU

ANIMALES

SCRAPIE (OVEJAS Y CABRAS)
TSE - VISON - CIERVO - ALCE
EE GATO Y BSE BOVINO.

**TEJIDOS LIQUIDOS ORGANICOS
POTENCIALMENTE INFECCIOSOS**

CNS - CEREBRO - MEDULA - LIQ. CEF. RAQ.
LINFRETIC. SYSTEM - TEJ: LINFOIDE DIGESTIVO
BAZO
TONSILAS
TIMO
PLACENTA

SUPUESTOS MENOS INFECCIOSOS

MUSCULO, LECHE, SEMEN, SANGRE,
HIGADO, RIÑON, CUERO, SALIVA
ORINA, MATERIA FECAL.

CONTROL BSE EN G. B.
CONTROL SALUD ANIMAL (Ref. 20)

JUNIO 1988	NOTIFICABLE AISLAMIENTO.
JULIO 1988	PROHIBE PROTEINA ANIMAL ALIMENTO RUMIANTE.
SEPTIEMBRE 1990	PROHIBE USO DE MENUDENCIAS DE BOVINO PARA ALIMENTO DE CUALQUIER ESPECIE Y EXPORTACION A LA CEE.
JULIO 1991	PROHIBE EXPORTACION A TODOS LOS PAISES.
NOVIEMBRE 1991	PROHIBE USO MENUDENCIAS PARA FERTILIZANTES.

CONTROL SALUD HUMANA

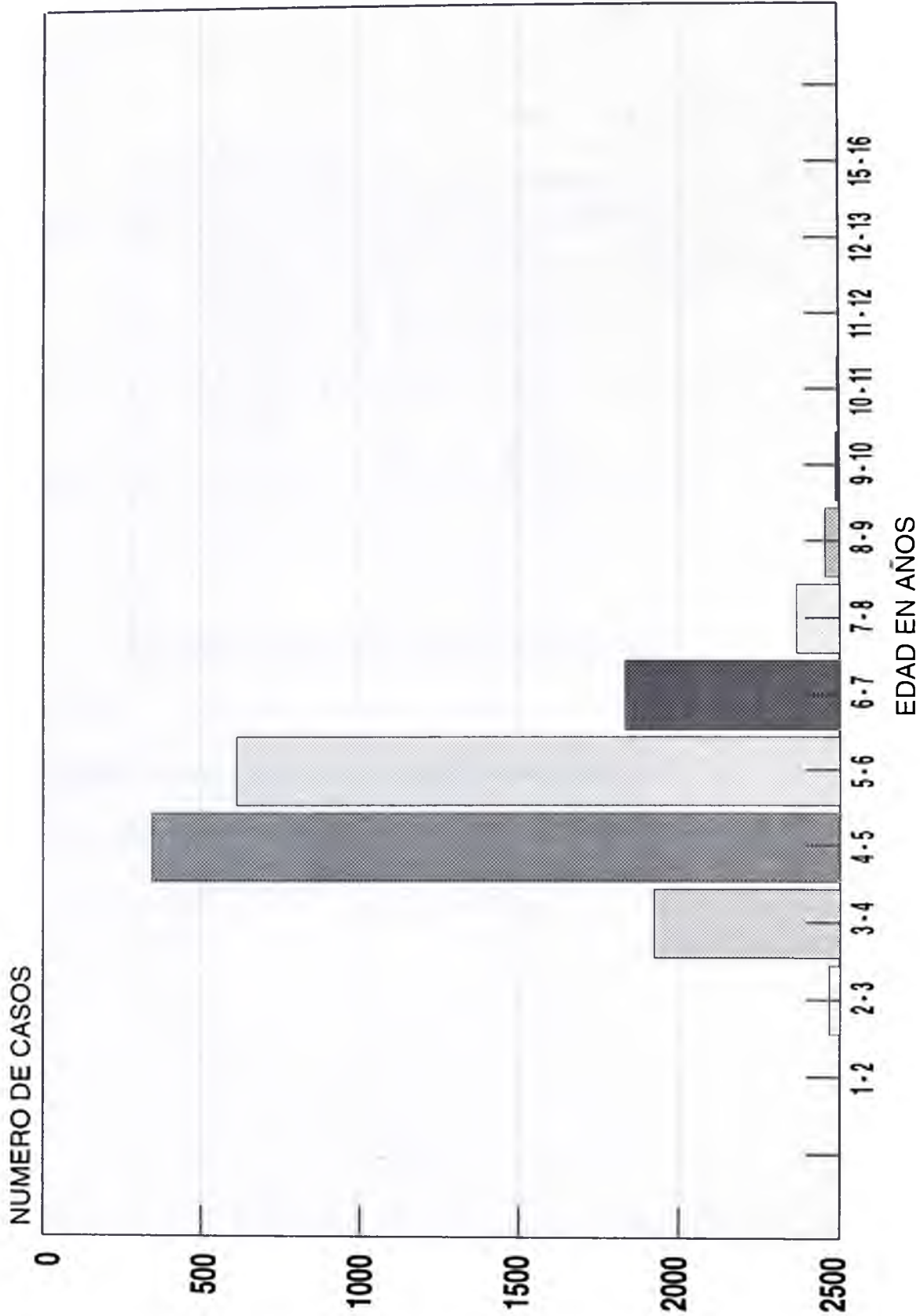
AGOSTO 1988	RESES SOSPECHOSAS DESTRUYEN.
DICIEMBRE 1988	LECHE DE SOSPECHOSOS SE DESTRUYE.
NOVIEMBRE 1989	PROHIBE USO DE MENUDENCIAS DE BOVINOS PARA HUMANOS.

**EDAD DE VACAS SACRIFICADAS DEBIDO
A BSE EN INGLATERRA Y GALES EN 1989**

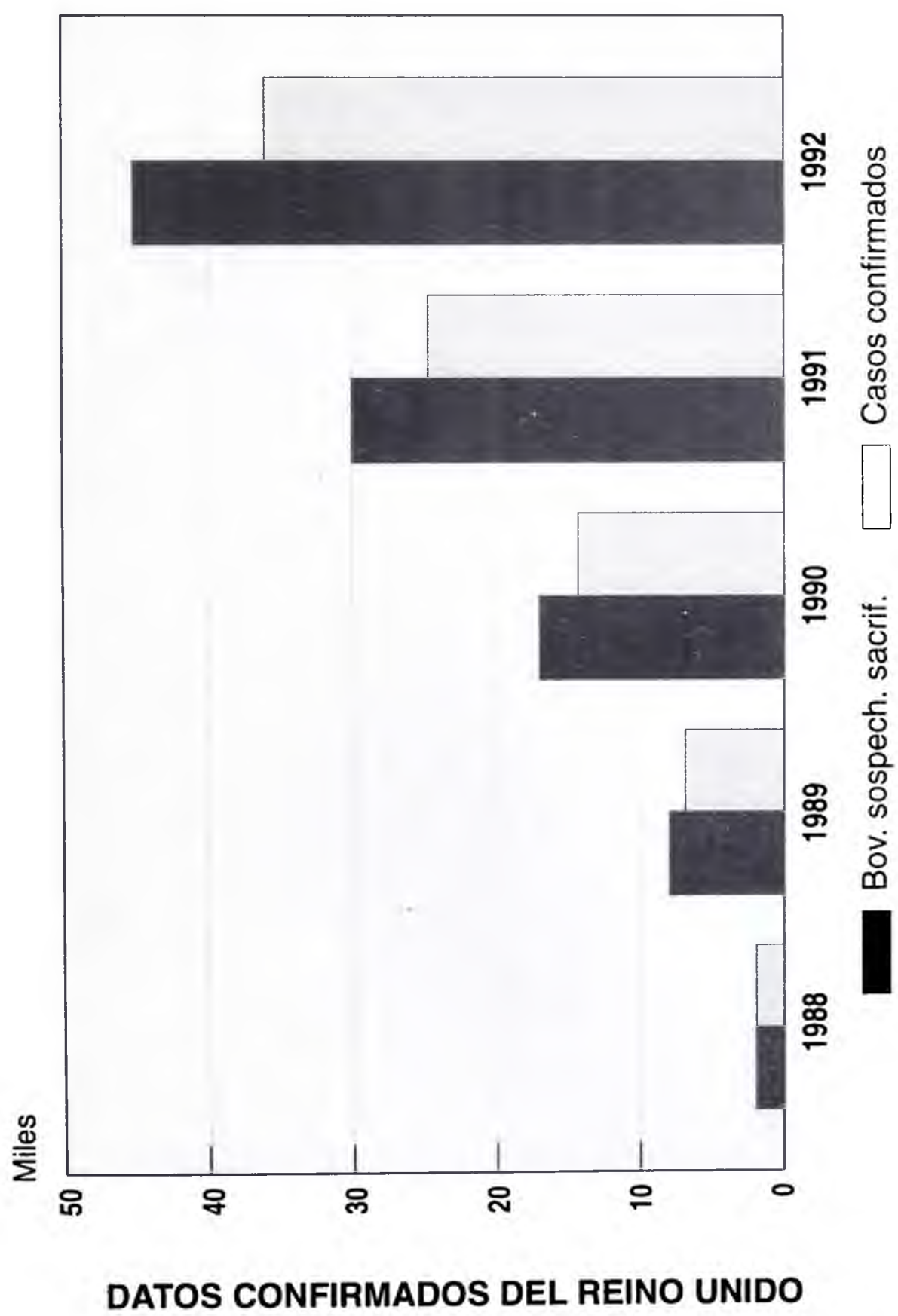
Edad en años	Número de casos
1 - 2	1a
2 - 3	28
3 - 4	586
4 - 5	2138
5 - 6	1874
6 - 7	667
7 - 8	125
8 - 9	37
9 - 10	8
10 - 11	3
11 - 12	1
12 - 13	1
15 - 16	1

a - 22 meses. Ref (7) Dealler S. F. y Lacey, R. W. , 1990.

**EDAD DE VACAS SACRIFICADAS DEBIDO
A BSE EN INGLATERRA Y GALES EN 1989***
(Hausard 1990) (Ref. 7)



EVOLUCION ANUAL DE BSE CASOS SOSPECHOSOS Y CONFIRMADOS

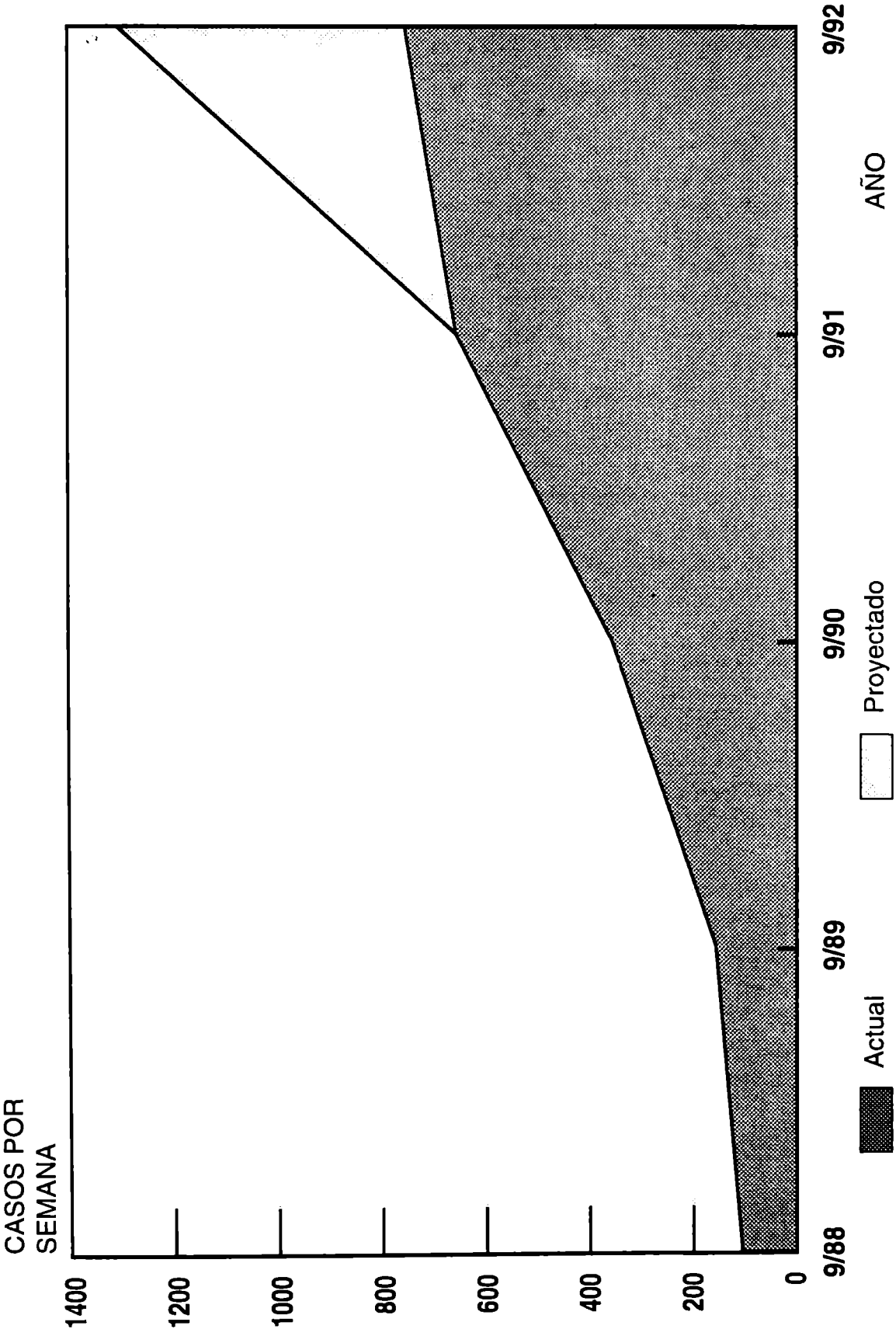


BSE

CONTROL (Ref. 20)

HASTA OCTUBRE 1992 SE NOTIFICARON:
72.133 CASOS DE 21.111 GRANJAS
PROMEDIO - 900 CASOS X SEMANA.
6 CENTROS DE INCINERACION EN EL PAIS.

BSE - COMPARACION DE CASOS INFORMADOS SEP/92



RESUMEN DE CANTIDAD DE CASOS DE CJD INFORMADOS EN
DIVERSOS PAISES DEL MUNDO - REF. 5.

PAIS	AÑO	TOTAL CASOS	RELACION HOMBRE/MUJER	CASOS FAMILIARES (%)
Chile	1995/1972	19	1.04	27
	1973-1977	16		
	1978-1983	46		
Checoslovaquia	1972-1986	46	0.92	22
Francia	1968-1977	178	0.81	6-9
	1978-1982	151		
Inglaterra y Gales	1964-1973	46		
	1970-1979	158	0.61	4-7
	1980-1984	120		
Hungría	1960-1986	65	0.55	11
Israel	1963-1977	23	1.90	4
Italia	1958-1985	119	0.75	8
Japón	1975-1977	75	0.79	6
Estados Unidos	1973-1977	265	0.95	
	1979	148		
	1980	142	0.84	

**RESUMEN DE CASOS DE CJD OCURRIDOS EN
FRANCIA 1968-1982 - REF. 5.**

Nº Total de Casos	329
Hombre/Mujer	147/182 (0.81)
Casos Familiares	19 (6%)
Edad promedio de muerte	60.8 años
Tiempo promedio de duración de la enfermedad	7.6 meses
Prevalencia Nacional por millón de hab.	0.32

